

Рівень окремих цитокінів периферійної крові у пацієнтів з різним клінічним перебігом розацеа

Сторожук М. В., Денисенко О. І.

*Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці*

Мета роботи – визначити та проаналізувати вміст окремих цитокінів у периферійній крові хворих на розацеа із різним клінічним перебігом дерматозу. Матеріали та методи: Обстежено 36 хворих на розацеа (25 жінок і 11 чоловіків віком від 26 до 67 років), серед них у 17 осіб діагностовано еритематозно-телеангіектатичну, а у 19 – папуло-пустульозну стадію (форму) розацеа. У 18 хворих дерматоз тривав до 6 місяців, у решти 18 – більше 6 місяців. У хворих на розацеа визначали вміст у сироватці крові окремих цитокінів – інтерлейкінів-4, -8, -10 (ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10) методом імуноферментного аналізу. Результати та обговорення. Встановлено, що у сироватці крові хворих на розацеа вірогідно підвищений, порівняно з контрольною групою, вміст ІЛ-8 (у 2,14 разу, $p = 0,012$) на тлі неістотного ($p = 0,96$) підвищення вмісту ІЛ-10 та тенденції до зниження ІЛ-4 (на 22,1 %, $p = 0,076$). Визначено більш істотні зміни вмісту досліджуваних цитокінів у сироватці крові хворих на папуло-пустульозну стадію (форму) дерматозу порівняно з еритематозно-телеангіектатичною стадією (формою) розацеа і тривалістю захворювання більше півроку. Висновок: У хворих на розацеа встановлено певний дисбаланс показників цитокінового профілю периферійної крові – істотне підвищення рівня прозапального цитокіну (ІЛ-8) на тлі лише тенденції до збільшення чи зниження рівнів цитокінів протизапального спрямування (ІЛ-4 та ІЛ-10). Виявлено залежність змін досліджуваних цитокінів від характеру клінічного перебігу розацеа, що свідчить про вагоме значення цитокінової ланки регуляції запальних процесів у патогенезі дерматозу та важливість моніторингу рівня про- та протизапальних цитокінів в якості прогностичних критеріїв клінічного перебігу та ефективності лікування розацеа.

Ключові слова: клінічний перебіг, розацеа, цитокін.

Розацеа (рожеві вугри) – поширене хронічне запальне захворювання шкіри, на яке страждає близько 3 % населення світу [2, 14]. Дерматоз розвивається найчастіше у жінок активного працездатного віку (30-50 років); висипка локалізується переважно на шкірі центральної частини обличчя (лоб, щоки, підборіддя), дерматоз має схильність до затяжного перебігу та формування у пацієнтів торпідності до медикаментозних засобів лікування, що у цілому спричиняє негативний вплив на психоемоційний стан хворих, знижує їх працездатність та соціальну активність [5, 8]. Усе це обґрунтовує медико-соціальне значення проблеми рожевих вугрів та визначає актуальність наукових досліджень, спрямованих на визначення патогенетичних чинників дерматозу та удосконалення способів комплексного лікування пацієнтів із розацеа [2, 12].

Встановлено, що розацеа – це мультифакторний дерматоз, розвиток якого відбувається внаслідок комплексної дії [3, 5, 6, 11]:

- екзогенних чинників:

- 1) інсоляція;
- 2) вживання гострої їжі;
- 3) температурні та хімічні подразники;

- надмірного розмноження у шкірі кліщів роду *Demodex*;

- ендогенних механізмів розвитку дерматозу:

- 1) нейровегетативні дисфункції;
- 2) конституційні ангіопатії;
- 3) розлади ендокринної регуляції;
- 4) захворювання органів травлення;
- 5) хронічні вогнища інфекції тощо.

Водночас вагоме значення у розвитку й перебігу розацеа відіграють порушення імунологічної реактивності організму пацієнтів [2-4, 6]. На сучасному етапі актуальним напрямком є вивчення ролі цитокінової ланки регуляції патологічних процесів у хворих на розацеа, у тому числі шляхом визначення характеру змін сироваткового рівня інтерлейкінів [10, 12, 13].

Встановлено, що інтерлейкіни – це секреторні білки імунної системи, які забезпечують взаємодію імунокомпетентних клітин між собою та зв'язок імунної системи з іншими системами організму. Інтерлейкіни регулюють проліферацію фібробластів, ендотеліоцитів, стимулюють відновлення епітеліального шару, регенерацію нервових закінчень тощо. Інтерлейкіни вважають важливими факторами, що визначають роз-

виток та результат запальних процесів, у тому числі у шкірі [1, 7, 15].

Разом з тим, є лише окремі публікації про результати вивчення у хворих на розацеа показників цитокінового профілю крові; при цьому часто в них лише вказано про загальні тенденції порушень досліджуваних показників без аналізу їх змін у хворих із різним клінічним перебігом дерматозу. Так, є повідомлення про встановлений у сироватці крові хворих на розацеа підвищений рівень прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіна-1 β та інтерлейкіна-6 на тлі нормальних значень інтерлейкіна-4 з проти-запальною дією [10, 13]. В інших повідомленнях є дані про підвищений рівень сироваткового вмісту інтерлейкіну-8 [12], а також інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-12 [3, 5], проте без аналізу їх змін у хворих на різні клінічні стадії (форми) дерматозу.

Мета роботи. Визначити та проаналізувати вміст окремих цитокінів у периферійній крові хворих на розацеа із різним клінічним перебігом дерматозу.

Матеріал. Проведено обстеження 36 хворих на розацеа, серед них 25 жінок та 11 чоловіків віком від 26 до 67 років. Згідно з клінічними критеріями [6, 15], діагностовано:

- еритематозно-телеангіектатичну стадію (форму) розацеа – у 17 (47,2 %) хворих;
- папуло-пустульозну стадію (форму) – у 19 (52,8 %) хворих.

У 18 (50,0 %) пацієнтів тривалість дерматозу була до 6 місяців, у решти 18 (50,0 %) хворих – більше 6 місяців.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- наявність на шкірі клінічних проявів розацеа;
- наявність згоди пацієнта на участь у дослідженні;
- відсутність на момент обстеження пацієнта інфекційних та соматичних захворювань;
- відсутність шкідливих звичок тощо.

Критеріями не включення хворих у дослідження були:

- відсутність згоди пацієнта на участь у дослідженні;
- наявність діагностованого демодікозу;
- наявність інфекційних та / чи супутніх соматичних захворювань чи їх загострень на момент обстеження хворого;
- наявність у пацієнта шкідливих звичок.

Контрольну групу склали 18 практично здорових осіб (донорів) подібного віку й статі.

Методи. У хворих на розацеа визначали вміст у сироватці крові окремих цитокінів прозапального та протизапального спрямування – інтерлейкінів-4, -8, -10 (ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10); дослідження проводили методом імуноферментного аналізу за відомими методиками з використанням діагностичних тест-систем ЗАТ «ВЕКТОР-Бест» (РФ).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили методами статистичного аналізу на персональному комп'ютері із використанням пакетів ліцензованих програм «Microsoft Excel» та «STATISTICA 6.0» StatSoft Inc:

- визначали середні значення показників (M) та їх стандартну похибку (m);
- для оцінки вірогідності різниці показників використовували t -критерій Ст'юдента; різницю показників вважали вірогідною за $p < 0,05$ [9].

Отримані результати. При обстеженні 36 хворих на розацеа встановлено (Табл. 1) вірогідне, порівняно з результатами обстеження осіб контрольної групи, зростання у сироватці крові вмісту прозапального цитокіну – інтерлейкіну-8 (у 2,14 разу, $p = 0,012$). Водночас визначення у хворих на розацеа сироваткового вмісту цитокінів протизапального спрямування (ІЛ-4, ІЛ-10) виявило їх неістотні зміни порівняно з показниками осіб контрольної групи:

- незначне підвищення сироваткового вмісту ІЛ-10 (на 1 %, $p = 0,96$);
- тенденцію до зниження концентрації ІЛ-4 (на 22 %, $p = 0,076$).

Визначення сироваткового вмісту досліджуваних цитокінів у хворих на різні клінічні стадії (форми) розацеа виявило (Рис. 1):

Таблиця 1 - Показники вмісту окремих цитокінів у сироватці крові хворих на розацеа ($M \pm m$)

Показники	Одиниці виміру	Контроль-на група ($n=18$)	Хворі на розацеа ($n=36$)	Вірогідність різниці показників (p)
Інтерлейкін-4	пг/мл	$3,98 \pm 0,37$	$3,10 \pm 0,29$	0,076
Інтерлейкін-8	пг/мл	$7,01 \pm 1,29$	$15,00 \pm 2,07$	0,012
Інтерлейкін-10	пг/мл	$7,84 \pm 1,19$	$7,92 \pm 1,06$	0,96

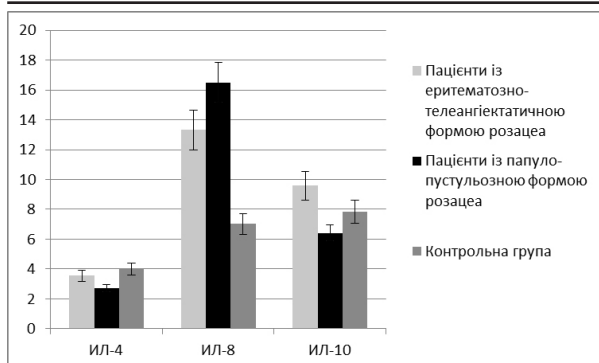


Рисунок 1. Вміст окремих інтерлейкінів у сироватці крові хворих на різні клінічні форми розацеа ($M \pm t$, пг/мл).

а) у хворих з еритематозно-телеангієктатичною стадією (формою) дерматозу – тенденцію до зростання:

- рівня ІЛ-8 – в 1,9 разу ($p = 0,066$):

1) у хворих на розацеа – $13,32 \pm 3,13$ пг/мл;

2) в осіб контрольної групи – $7,01 \pm 1,29$ пг/мл;

- рівня ІЛ-10 – на 22,3 % ($p = 0,35$):

1) у хворих на розацеа – $9,59 \pm 1,43$ пг/мл;

2) в осіб контрольної групи – $7,84 \pm 1,19$ пг/мл;

- без істотних змін концентрації ІЛ-4 ($p = 0,49$):

1) у хворих на розацеа – $3,54 \pm 0,45$ пг/мл;

2) в осіб контрольної групи – $3,98 \pm 0,37$ пг/мл;

б) у хворих із папуло-пустульозною стадією (формою) розацеа:

- більш істотне, порівняно із показником осіб контрольної групи, зростання сироваткового вмісту ІЛ-8 – у 2,36 разу ($p = 0,005$):

1) у хворих на розацеа – $16,51 \pm 2,79$ пг/мл;

2) в осіб контрольної групи – $7,01 \pm 1,29$ пг/мл;

- на тлі вірогідного зниження ІЛ-4 – на 31,9 % ($p = 0,006$):

1) у хворих на розацеа – $2,71 \pm 0,23$ пг/мл;

2) в осіб контрольної групи – $3,98 \pm 0,37$ пг/мл;

- за тенденції до зниження ІЛ-10 – на 18,1 % ($p = 0,47$):

1) у хворих на розацеа – $6,42 \pm 1,50$ пг/мл;

2) в осіб контрольної групи – $7,84 \pm 1,19$ пг/мл.

Порівняльний аналіз рівня досліджуваних цитокінів у хворих на розацеа з різною тривалістю дерматозу засвідчив, що (Рис. 2):

а) у хворих із нетривалим (до 6 місяців) перебігом захворювання має місце:

- вірогідне, порівняно з показником осіб контрольної групи, зростання сироваткового вмісту ІЛ-8 – у 2,08 разу ($p = 0,02$):

1) у хворих на розацеа – $14,59 \pm 2,83$ пг/мл;

2) в осіб контрольної групи – $7,01 \pm 1,29$

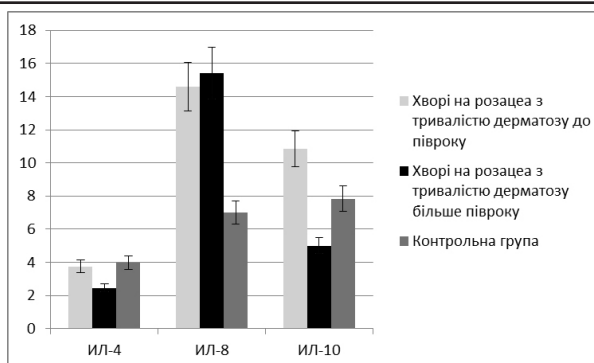


Рисунок 2. Вміст окремих інтерлейкінів у сироватці крові хворих на розацеа з різною тривалістю дерматозу ($M \pm t$, пг/мл).

пг/мл;

- тенденція до збільшення сироваткового вмісту ІЛ-10 – на 38,1 % ($p = 0,13$):

1) у хворих на розацеа – $10,83 \pm 1,54$ пг/мл;

2) в осіб контрольної групи – $7,84 \pm 1,19$ пг/мл;

- тенденція до неістотного зниження рівня ІЛ-4 – на 5,8 % ($p = 0,71$):

1) у хворих на розацеа – $3,75 \pm 0,48$ пг/мл;

2) в осіб контрольної групи – $3,98 \pm 0,37$ пг/мл;

б) у хворих із тривалістю розацеа більше півроку встановлено:

- дещо більше підвищення сироваткового вмісту ІЛ-8 – у 2,20 разу ($p = 0,005$):

1) у хворих на розацеа – $15,41 \pm 3,11$ пг/мл;

2) в осіб контрольної групи – $7,01 \pm 1,29$ пг/мл, –

проте без вірогідної різниці з показником у пацієнтів з тривалістю дерматозу до 6 місяців;

- більш істотне зниження досліджуваних цитокінів із протизапальним спрямуванням, зокрема вірогідне зменшення сироваткового вмісту ІЛ-4 як порівняно із показником осіб контрольної групи – на 38,2 % ($p = 0,002$):

1) у хворих на розацеа – $2,46 \pm 0,27$ пг/мл;

2) в осіб контрольної групи – $3,98 \pm 0,37$ пг/мл, –

так і хворими з менш тривалим перебігом дерматозу – на 34,4 % ($p = 0,025$):

1) у хворих на розацеа – $2,46 \pm 0,27$ пг/мл;

2) в осіб контрольної групи – $3,75 \pm 0,48$ пг/мл.

У хворих із тривалістю розацеа більше півроку, порівняно із хворими з тривалістю дерматозу до 6 місяців також встановлено більш істотне зниження сироваткового вмісту ІЛ-10 – у 2,16 разу ($p = 0,004$):

- у хворих на розацеа – $5,01 \pm 1,12$ пг/мл;

- в осіб контрольної групи – $10,83 \pm 1,54$ пг/мл.

Отже, у хворих на розацеа встановлено істотне підвищення у сироватці крові вмісту досліджуваного цитокіну із прозапальною активніс-

ттю – ІЛ-8, який стимулює хемотаксис та деградування поліморфноядерних нейтрофілів, спричиняє ангіогенез та виявляє свій вплив на низку функцій кератиноцитів, включаючи їх проліферацію [1]. Це може бути одним із вагомих патогенетичних чинників розвитку запальних процесів у шкірі хворих на рожеві вугри, на що вказує більш істотне підвищення сироваткового вмісту ІЛ-8 у хворих на папуло-пустульозну стадію (форму) розацеа, порівняно з еритематозно-телеангіектатичною стадією (формою) розацеа та тривалістю дерматозу більше півроку.

Водночас в обстежених хворих на розацеа встановлено лише тенденцію до підвищення сироваткового вмісту ІЛ-10 у хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією (формою) розацеа, тоді як у хворих на папуло-пустульозну стадію (форму) дерматозу рівень ІЛ-10 мав тенденцію до пониження, а у хворих з тривалістю дерматозу більше півроку – був вірогідно зниженим. Встановлено, що ІЛ-10 діє як

протизапальний цитокін, стимулюючи продукування цитокінів другого типу та антагоністів рецептора ІЛ-1; він пригнічує диференціацію незрілих Т-лімфоцитів до клітин Т1 лінії диференціювання і блокує продукування цитокінів першого типу Т-хелперами першого типу, кератиноцитами, моноцитами та макрофагами [1, 13]. Інший досліджуваний цитокін – ІЛ-4, який дає протизапальний ефект, пригнічує продукцію ІЛ-1, ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-8, інгібує цитотоксичну активність Т-лімфоцитів та макрофагів [1, 7], в обстежених хворих на розацеа був пониженим, причому у хворих на папуло-пустульозну стадію (форму) дерматозу та тривалістю захворювання більше півроку був вірогідно нижче, ніж у хворих з еритематозно-телеангіектатичною стадією (формою) розацеа та тривалістю дерматозу до півроку, що у цілому може бути одним із вагомих патогенетичних чинників більш виразних запальних процесів у шкірі хворих на розацеа та хронізації клінічного перебігу цього дерматозу.

Висновки

1. У хворих на розацеа встановлено певний дисбаланс показників цитокінового профілю периферійної крові – істотне підвищення рівня прозапального цитокіну (ІЛ-8) за лише тенденції до збільшення чи зниження рівнів цитокінів протизапального спрямування (ІЛ-4 та ІЛ-10).
2. Виявлено залежність змін досліджуваних

цитокінів від характеру клінічного перебігу розацеа, що свідчить про вагоме значення цитокінової ланки регуляції запальних процесів у патогенезі рожевих вугрів та важливість моніторингу рівня про- та протизапальних цитокінів в якості прогностичних критеріїв клінічного перебігу дерматозу та ефективності його лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белова О. В., Арион В. Я., Сергиенко В. И. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи. Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2008. № 1. С. 41 – 45.
2. Болотная Л. А. Топический метронидазол в комплексном лечении розацеа. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2017. № 4 (67). С. 34 – 41.
3. Брібеш М. Р. Сучасні погляди на етіологію, патогенез, клінічні особливості та лікування хворих на розацеа та періоральний дерматит. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2014. № 1-4 (14). С. 20 – 28.
4. Василенко А. В. Діагностика клініко-імуннологічного стану у хворих на розацеа до і після терапії. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2013. № 1-4 (13). С. 107 – 110.
5. Возианова С. В. Розацеа. Дерматолог. 2013. № 1. С. 46 – 53.
6. Дерматология, венерология : За ред. В. І. Степаненка. К. : КІМ, 2012. 848 с.
7. Дранник Г. Н., Дранник А. Г. Введение в клиническую иммунологию. К., 2015. 200 с.
8. Королева Ж. В., Боровиков В. М. Опыт применения препарата «Акнетин» у больных с розацеа // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2016. № 1 (60). С. 36 – 39.
9. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. К.: Морион, 2002. 160 с.
10. Сенишин Н. Ю., Буянова О. В., Хімейчук Л. О. Вивчення імунного статусу у хворих на рожеві вугри. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2008. № 1-2 (11). С. 274.
11. Bahadoran P. Reflectance confocal microscopy: a new key for assessing the role of Demodex in rosacea? Brit. J. Dermatol. 2015. Vol. 173, No 1. P. 8 – 9.
12. Diehl C. New insights into rosacea. P. I. Pathogenesis. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2015. № 4 (59). С. 104 – 116.
13. Gerber P. A., Buhren B. A., Steinhoff M., Homey B. Rosacea: the cytokine and chemokine

- network. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2011. Vol. 15, No 1. P. 40 – 47.
14. Powell F.C. Understanding rosacea/ Brit. J. Dermatol. 2015. Vol. 173, No 1. P. 635 – 637.
15. Tan J., Almeida L. M., Bewley A., Cribier

B., Dlova N. C., Galio R. et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSaceaCOnsensus (ROSCO) panel/ Brit. J. Dermatol. 2017. Vol. 176, No 2. P. 465 – 471.

УРОВЕНЬ ОТДЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ РОЗАЦЕА

Сторожук М. В., Денисенко О. И.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Цель работы – определить и проанализировать содержание отдельных цитокинов в периферической крови больных розацеа с различным клиническим течением дерматоза. Материалы и методы: Обследованы 36 больных с розацеа (25 женщин и 11 мужчин в возрасте от 26 до 67 лет), из них у 17 больных диагностирована эритематозно-телеангиэктатическая, а у 19 – папуло-пустулезная стадия (форма) розацеа. У 18 больных длительность дерматоза была до 6 месяцев, у остальных 18 – более 6 месяцев. У больных розацеа определяли содержание в сыворотке крови отдельных цитокинов – интерлейкинов-4, -8, -10 (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10) методом иммуноферментного анализа. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что в сыворотке крови больных розацеа достоверно повышено, по сравнению с контрольной группой, содержание ИЛ-8 (в 2,14 раза, $p = 0,012$) на фоне незначительного ($p = 0,96$) повышения содержания ИЛ-10 и тенденции к снижению ИЛ-4 (на 22,1 %, $p = 0,076$). Определены более существенные изменения содержания изучаемых цитокинов в сыворотке крови больных с папуло-пустулезной стадией (формой) дерматоза по сравнению с эритематозно-телеангиэктатической стадией (формой) розацеа и длительностью заболевания более полугода. Вывод: У больных с розацеа установлен определенный дисбаланс показателей цитокинового профиля периферической крови – существенное повышение уровня провоспалительного цитокина (ИЛ-8) на фоне только тенденции к увеличению или снижению уровней цитокинов противовоспалительного направления (ИЛ-4 и ИЛ-10). Выявлена зависимость изменений исследуемых цитокинов от характера клинического течения розацеа, что свидетельствует о существенном значении цитокинового звена регуляции воспалительных процессов в патогенезе дерматоза и важности мониторинга уровня про- и противовоспалительных цитокинов в качестве прогностических критериев клинического течения и эффективности лечения розацеа.

Ключевые слова: клиническое течение, розацеа, цитокины.

THE RATE OF CERTAIN PERIPHERAL BLOOD CYTOKINES IN PATIENTS WITH VARIOUS CLINICAL COURSE OF ROSACEA

Storozhuk M. V., Denysenko O. I.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Objective – to determine and analyze the content of certain cytokines in the peripheral blood of patients with rosacea with various clinical course of the dermatosis. Materials and methods: The study involved 36 patients with rosacea (25 women and 11 men aged from 26 to 67) including 17 ones diagnosed with erythematous telangiectatic and 19 with papulopustular stage (form) of rosacea. In 18 patients, the dermatosis lasted up to 6 months, in the remaining 18 – more than 6 months. In patients with rosacea, the blood serum content of certain cytokines – interleukins-4, -8, -10 (IL-4, IL-8, IL-10) was measured by the method of immunoassay analysis. Results and discussion. It has been established that the proinflammatory cytokine IL-8 content in the blood serum of patients with rosacea is reliably higher compared to the control group (by 2.14 times, $p = 0.012$) with a slight increase in the anti-inflammatory IL-10 content ($p = 0.96$) and a tendency to a decrease of anti-inflammatory IL-4 (by 22.1 %, $p = 0.076$). There were more significant changes in the content of the studied cytokines in the blood serum of patients with the papulo-pustular stage (form) of the dermatosis compared with the erythematous telangiectatic stage (form) of rosacea and duration of the disease for more than six months. Conclusion: Patients with rosacea have been found to have a certain imbalance in the parameters of the cytokine profile of the peripheral blood – a significant increase in the level of proinflammatory cytokine (IL-8) with only a tendency to an increase or decrease in anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10). Dependence of the changes of the studied cytokines on the nature of the clinical course of rosacea has been revealed, which indicates the importance of the cytokine link of the regulation of inflammatory processes in the pathogenesis of the dermatosis and the importance of monitoring the level of pro- and anti-inflammatory cytokines as prognostic criteria for the clinical course of the dermatosis and the effectiveness of its treatment.

Key words: clinical course, cytokine, rosacea.

Сторожук Марина Викторовна – ассистент кафедры дерматовенерологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы.

Денисенко Ольга Іванівна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы.

denisenko.olga.md@gmail.com